

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 7 : <b>B01D 15/02</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/25885</b>
			(43) Date de publication internationale: 11 mai 2000 (11.05.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02653 (22) Date de dépôt international: 29 octobre 1999 (29.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/13600                      29 octobre 1998 (29.10.98)                      FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT FRANÇAIS DU PETROLE [FR/FR]; 1 et 4, avenue de Bois Préau, F-92852 Rueil Malmaison Cedex (FR). NOVASEP [FR/FR]; 15, rue du Bois de la Champelle, F-54502 Vandoeuvre lès Nancy Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BAILLY, Michel [FR/FR]; D13 boulevard Joffre, F-54000 Nancy (FR). ADAM, Philippe [FR/FR]; 42, rue de la Justice, F-54320 Maxeville (FR). LUDEMANN-HOMBOURGER, Olivier [FR/FR]; 58, boulevard Jean Jaurès, F-54000 Nancy (FR). NICOUD, Roger, Marc [FR/FR]; 8, rue Verlaine, F-54630 Richardmesnil (FR). (74) Mandataire: ELMALEH, Alfred; Institut Français du Pétrole, 1 et 4, avenue de Bois Préau, F-92852 Rueil Malmaison Cedex (FR).		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: SEPARATION METHOD AND DEVICE WITH CHROMATOGRAPHIC ZONES WITH VARIABLE LENGTH			
(54) Titre: PROCEDE ET DISPOSITIF DE SEPARATION AVEC DES ZONES CHROMATOGRAPHIQUES A LONGUEUR VARIABLE			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns a method for separating at least a constituent of a mixture in a set of looping chromatographic columns, the loop comprising at least a point for injecting a load, a point for drawing off the raffinate, a point for injecting an eluting agent and a point for drawing of the extract. The method consists in: determining between an injection point and a drawing off point or vice-versa a chromatographic zone and at the end of a specific time interval, the whole set of injection points and drawing off points are offset by the same number of columns or column sections and advantageously from one column or one column section in a specific direction defined with respect to that of the flow of the main fluid circulating through the loop. During said time interval, the offsetting of the different injection and drawing off points of at least one column or column section is carried out at different times such that the length of the zones defined by the different points varies. The invention is useful in particular for separating stereoisomers for pharmaceutical purposes.</p>			
(57) Abrégé			
<p>On décrit un procédé de séparation d'au moins un composant d'un mélange dans un ensemble de colonnes chromatographiques en boucle, la boucle comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extract, dans lequel on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une zone chromatographique et au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés du même nombre de colonnes ou tronçons de colonne et avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle. Au cours de la période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage d'au moins une colonne ou tronçon de colonne à des temps différents de manière à ce que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable. Application à la séparation notamment des stéréoisomères pour la pharmacie.</p>			

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroon		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

## **Procédé et dispositif de séparation avec des zones chromatographiques à longueur variable**

5 L'invention concerne un procédé et un dispositif de séparation d'au moins un composant d'un mélange par contact entre des phases liquides et solides dans des zones chromatographiques à longueur variable.

Elle s'applique aux séparations chirales et en particulier à la séparation de stéréoisomères utilisés notamment dans le domaine de la pharmacie.

10 Il existe différents procédés chromatographiques utilisables pour la production de composants chimiques à grande échelle.

La publication de R. M. NICOUD et M. BAILLY (Choice and optimization of operating mode in industrial chromatography, Proceeding of the 9th International Symposium on preparative and industrial chromatography, PREP 92, April 1992, Nancy, p. 205-220) : illustre cet arrière plan technologique.

20 Ces procédés peuvent être classés suivant plusieurs critères : le procédé peut être soit discontinu, soit continu, la composition de l'éluant peut être isocratique ou un gradient de composition peut être effectué.

25 Une de ces possibilités est le procédé classique à contre-courant à 4 zones en lit mobile vrai où dans un système à lit mobile en vue d'un effet à contre-courant continu, des solides circulent en continu dans une boucle fermée devant des points fixes d'introduction de charge et d'éluant en alternance avec des points de soutirage d'un raffinat et d'un extrait.

30 Ce procédé étant parfaitement connu et décrit, seules les caractéristiques requises pour comprendre la nature de cette invention sont résumées ci-après. Pour le mode de fonctionnement en Lit Mobile Vrai, un contact à contre-courant entre les phases liquides et solides est réalisé dans la colonne qui peut être divisée en 4 zones différentes.

Zone I : Tout ce qui se situe entre les lignes d'injection d'éluant et de soutirage d'extrait

35 Zone II : Tout ce qui se situe entre les lignes de soutirage d'extrait et d'injection de charge

Zone III : Tout ce qui se situe entre les lignes d'injection de charge et de soutirage de raffinat

Zone IV : Tout ce qui se situe entre les lignes de soutirage de raffinat et d'injection d'éluant.

Du fait des débits d'entrées/sorties, le débit de liquide varie suivant la zone :  $Q_I, Q_{II}, Q_{III}, Q_{IV}$  étant les débits respectifs dans les zones I, II, III et IV.

5

En 1961, la Compagnie UOP a breveté un procédé permettant de simuler le mouvement du solide par une connexion astucieuse entre les colonnes interconnectées dans une boucle fermée, (US Patent 2 985 589 et US 3 291 726, 3 268 605). Ce procédé, appelé Lit Mobile Simulé (LMS), permet alors de réaliser pratiquement le Lit Mobile Vrai de  
10 façon simple. Il est caractérisé en ce que l'on fait avancer périodiquement vers l'aval (dans le sens de circulation du fluide principal) les points d'introduction de charge et d'éluant alors que l'on fait avancer simultanément d'une colonne ou tronçon de colonne les points de soutirage d'un raffinat et d'un extrait.

15 Toutes les lignes d'entrée et de sortie sont donc déplacées simultanément à chaque période  $\Delta T$  et le temps du cycle, temps au bout duquel elles retrouvent leur position initiale est égal à  $N_c \times \Delta T$ ,  $N_c$  étant le nombre total de colonnes.

L'art antérieur est aussi illustré par la demande de brevet de la Demanderesse  
20 FR-A-2 754 730 et par le brevet US 4 498 991.

Ce procédé a été largement décrit, notamment par CHARTON et NICOUD (complete design of a simulated moving bed, Journal of Chromatography 1995, 702, 97-102).

25 On rappellera ci-après uniquement le minimum d'information nécessaire à une bonne compréhension de la présente invention.

Les positions d'entrées/sorties sont déplacées simultanément à intervalles fixes. Il est conseillé de repérer la position de la ligne par *ligne (n)*, ce qui veut dire qu'à un moment  
30 donné, une *Ligne* d'entrée/sortie donnée est connectée à l'entrée de la colonne *n*. Par exemple dans un système à 12 colonnes, *Charge (9)* signifie que la ligne de charge est connectée à l'entrée de la colonne 9 alors que *Raffinat (11)* signifie que la ligne de raffinat est connectée à l'entrée de la colonne 11.

En utilisant cette définition, un système peut être représenté par :  
35 *El(3)/Ext(6)/Charge(9)/Raff(11)*. Pour cette configuration, le nombre de colonnes en

zone I, II, III et IV sont respectivement : 3/3/2/4. La configuration du système est alors complètement définie par :

	entrée/sortie	Nb de colonnes
5	<i>Au temps 0:</i> $El(3)/Ext(6)/Charge(9)/Raff(11)$	3/3/2/4
	Après un temps donné (la PERIODE) toutes les positions d'entrées/sorties sont déplacées simultanément d'une colonne et le système est décrit ainsi :	
10	<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i> $El(4)/Ext(7)/Charge(10)/Raff(12)$	3/3/2/4
	Après une nouvelle période, toutes les positions seront à nouveau déplacées simultanément d'une colonne et le système sera alors décrit ainsi :	
15	<i>Au temps <math>2 \times \Delta T</math>:</i> $El(5)/Ext(8)/Charge(11)/Raff(1)$	3/3/2/4

Au temps  $2 \times \Delta T$ , la position du raffinat a été déplacée de la position 12 à la position 1. Remarquons que la *position 1* peut être écrite *position 13 modulo 12*. ( $[13]_{12}$ ).

- 20 Cette présentation peut être généralisée aux Lits Mobiles Simulés comportant un nombre  $N_c$  de colonnes. Pour un Lit Mobile Simulé composé de  $N_c$  colonnes, il est évident qu'aucune position ne peut excéder  $N_c$ . Dans un but de simplicité, nous augmenterons simplement toutes les positions d'une unité à chaque déplacement, et définirons toutes les positions *modulo*  $N_c$  (par exemple  $[8]_{N_c}=3$  si  $N_c=5$ ).

- 25 Si à un moment donné la configuration du Lit Mobile Simulé est  $El(e)/Ext(x)/Charge(f)/Raff(r)$ , un simple raisonnement permet de trouver le nombre de colonnes contenues dans chaque zone :

- 30 zone 1:  $Nb1=[x-e]_{N_c}$  ; zone 2:  $Nb2=[f-x]_{N_c}$   
zone 3:  $Nb3=[r-f]_{N_c}$  ; zone 4:  $Nb4=[e-r]_{N_c}$

On peut vérifier simplement que :  $Nb1+Nb2+Nb3+Nb4=N_c$ .

- 35 et le système est complètement défini par le tableau 1

	entrée/sortie	Nb de colonnes dans chaque zone
<i>Au temps 0:</i>	$El(e)/Ext(x)/Feed(f)/Raff(r)$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i>	$El([e+1]_{N_c})/Ext([x+1]_{N_c})/Feed([f+1]_{N_c})/Raff([r+1]_{N_c})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
40 <i>Au temps <math>n \times \Delta T</math>:</i>	$El([e+n]_{N_c})/Ext([x+n]_{N_c})/Feed([f+n]_{N_c})/Raff([r+n]_{N_c})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

Table 1

Les points d'injection et de soutirage sont décalés d'une colonne après une période  $\Delta T$  et de  $N_c$  colonnes après  $N_c$  périodes. Le nombre de colonnes dans chaque zone reste inchangé. Les points d'injection et de soutirage retrouvent donc leur position initiale après le temps de cycle  $N_c \times \Delta T$ .

5

Les principales caractéristiques des systèmes de Lit Mobile Simulé (donnant une réalisation pratique du Lit Mobile Vrai) sont définies par :

1. des zones définies par la position des lignes entrées/sorties.
- 10 2. un nombre fixé de colonnes par zone, constant au cours du temps.
3. des zones de longueur fixée et constante au cours du temps
4. un déplacement synchronisé de toutes les lignes entrées/sortie.

15 Les caractéristiques 2, 3 et 4 sont dues au fait que le Lit Mobile Simulé simule le comportement du Lit Mobile vrai.

Il est possible d'après le brevet FR. 2 721 528 de corriger les perturbations de composition de l'extract et du raffinat causées par le volume mort de la pompe de recyclage située entre le dernier et le premier lit de la colonne d'adsorption, en  
20 augmentant d'une valeur appropriée la durée de connexion d'un courant d'injection ou de soutirage de fluides au système chaque fois que ce courant passe d'une position immédiatement antérieure à une position immédiatement postérieure au volume mort, puis en diminuant la dite durée de connexion lorsque ce courant passe de la position immédiatement postérieure au volume mort à la position suivante. Mais une fois par  
25 cycle, toutes les entrées et sorties sont décalées simultanément. Cette technique permet simplement de compenser les imperfections technologiques pour la faire fonctionner de façon aussi proche d'un lit mobile simulé idéal.

30 Dans les procédés de séparation en lit mobile simulé utilisant un faible nombre de colonnes, il apparaît le plus souvent que les produits récupérés dans l'extract et dans le raffinat présentent des puretés différentes, excellente pour l'un des deux mais insuffisante pour l'autre. Dans certains types de séparation, quand le volume d'adsorbant mis en jeu est faible, le niveau de pureté de l'extract et du raffinat peut même s'avérer insuffisant, comme on le verra dans les exemples.

35

Un des objets de l'invention est de remédier à ces inconvénients.

Un autre objet est donc d'augmenter la pureté du produit soutiré en tant qu'extrait et en tant que raffinat.

Un autre objet est de minimiser les coûts de la séparation.

5

On a ainsi constaté qu'en ne déplaçant pas simultanément la position des entrées et des sorties de fluide durant la période et durant le temps de cycle, on pouvait obtenir des résultats améliorés.

- 10 De manière plus précise, l'invention concerne un procédé de séparation, appelé VARICOL, d'au moins un composant d'un mélange le contenant, dans un dispositif présentant un ensemble de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, la boucle comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extrait, dans lequel on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une zone chromatographique, le procédé étant caractérisé en ce que au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne, dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle et en ce que, au cours de ladite période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage à des temps différents de manière que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable.
- 20
- 25 On définit la période comme le plus petit intervalle de temps  $\Delta T$  au bout duquel chacune des entrées et sorties a été décalée du même nombre de colonnes ou tronçons de colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne, le décalage n'ayant pas lieu simultanément pour toutes les entrées et sorties.
- Il est à noter qu'au bout d'un temps de cycle, le système a retrouvé sa position initiale.
- 30 Lorsque le décalage est d'une colonne ou d'un tronçon de colonne par période, le temps de cycle est égal  $N_c \times \Delta T$ .

Le terme adsorbant est utilisé dans son sens le plus général. Il peut être un adsorbant comme un tamis moléculaire, zéolithique par exemple, utilisé dans les procédés

d'adsorption, ou un adsorbant comme une résine échangeuse d'ions. Il peut aussi être une phase stationnaire sur base de silice, un adsorbant phase inverse et une phase chirale.

De manière plus détaillée, on peut réaliser au moins une fois la succession d'étapes suivantes :

- 5
- on décale à l'instant  $t_1$  au cours de ladite période, dans une direction donnée, la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une zone, d'une colonne ou tronçon de colonne, puis on décale à un instant  $t_2$  au cours de ladite période, dans la même direction la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une
  - 10 autre zone, d'une colonne ou tronçon de colonne, et on répète l'opération si nécessaire de manière à ce que, après ladite période de temps, on retrouve la même configuration de colonnes ou tronçons de colonne que la configuration initiale avec un décalage de toutes les positions des points d'injection et des points de soutirage d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne et avantageusement d'une colonne ou tronçon de
  - 15 colonne.

Selon un autre mode de réalisation, on peut réaliser au moins une fois la succession d'étapes suivantes :

- on décale à l'instant  $t_1$  au cours de ladite période  $\Delta T$ , dans une direction donnée, la
- 20 position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une zone, d'une colonne ou tronçon de colonne de façon à augmenter la longueur de ladite zone et à diminuer la longueur de la zone adjacente à ladite zone, puis on décale à un instant  $t_2$  au cours de ladite période, dans la même direction la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une autre zone, d'une colonne ou tronçon de colonne
- 25 de façon à augmenter la longueur de ladite autre zone et à diminuer la longueur de la zone adjacente à ladite autre zone, et on répète l'opération si nécessaire de manière que, après ladite période de temps  $\Delta T$ , on retrouve la même configuration de colonnes que la configuration initiale avec un décalage de toutes les positions des points d'injection et des points de soutirage d'un même nombre de colonnes ou
- 30 tronçons de colonne et avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne.

Selon un premier mode de mise en oeuvre illustré par le tableau 2, on peut faire osciller continuellement les longueurs de zones d'une colonne, l'augmentation d'une zone étant compensée par la diminution de la suivante.



	<u>entrée/sortie</u>	<u>Nb de colonnes dans chaque zone</u>
	<i>Au temps 0:</i> $El(e)/Ext(x)/Feed(f)/Raff(r)$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
	<i>Au temps dT1:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext(x)/Feed(f)/Raff(r)$	$Nb1-1/Nb2/Nb3/Nb4+1$
	<i>Au temps dT2:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext(x)/Feed(f)/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2/Nb3+1/Nb4$
5	<i>Au temps dT3:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext(x)/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2+1/Nb3/Nb4$
	<i>Au temps ΔT:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
	<i>Au temps ΔT+ dT1:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2/Nb3/Nb4+1$
	<i>Au temps ΔT+ dT2:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+2]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2/Nb3+1/Nb4$
	<i>Au temps ΔT+ dT3:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+2]_{Nc})/Raff([r+2]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2+1/Nb3/Nb4$
10	<i>Au temps 2 x ΔT:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+2]_{Nc})/Feed([f+2]_{Nc})/Raff([r+2]_{Nc})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

Table 2

- 15 Selon un second mode de mise en oeuvre illustré par le tableau 3, l'augmentation de longueur d'une zone peut être compensée par la diminution de la zone opposée.

	<u>entrée/sortie</u>	<u>Nb de colonnes dans chaque zone</u>
	<i>Au temps 0:</i> $El(e)/Ext(x)/Feed(f)/Raff(r)$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
20	<i>Au temps dT1:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext(x)/Feed(f)/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2/Nb3+1/Nb4$
	<i>Au temps ΔT:</i> $El([e+1]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+1]_{Nc})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$
	<i>Au temps ΔT+ dT1:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+1]_{Nc})/Feed([f+1]_{Nc})/Raff([r+2]_{Nc})$	$Nb1-1/Nb2/Nb3+1/Nb4$
	<i>Au temps 2 x ΔT:</i> $El([e+2]_{Nc})/Ext([x+2]_{Nc})/Feed([f+2]_{Nc})/Raff([r+2]_{Nc})$	$Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

25

Table 3

Plusieurs autres modes de réalisation sont possibles, quelques uns d'entre eux étant représentés dans les exemples.

- 30 On peut, selon un mode de réalisation avantageux, décaler à l'instant t1 d'une colonne ou tronçon de colonne la position du point de soutirage de l'extrait et la position du point de soutirage du raffinat puis on peut décaler à l'instant t2 d'une colonne ou tronçon de colonne au cours de ladite période la position du point d'injection de la charge et la position d'injection de l'éluant.

35

Selon une caractéristique du procédé, on peut effectuer au cours de la période tous les décalages des positions d'injection ou de soutirage avec un déphasage de temps sensiblement constant et avantageusement à un déphasage de temps au moins égal à un quart de période.

- 5 Selon une variante, on peut effectuer, au cours de la période, les décalages des positions des points d'injection ou de soutirage avec un déphasage de temps non constant.

Selon une autre caractéristique, le débit de fluide circulant dans une zone donnée est généralement maintenu sensiblement constant.

- 10 Il est avantageux d'effectuer les décalages des positions des points d'injection et de soutirage dans la même direction que celle de l'écoulement dans les colonnes ou tronçon de colonnes.

- 15 Selon une autre caractéristique avantageuse du procédé, au moins un débit de fluide circulant dans une ligne d'injection ou de soutirage peut être contrôlé par la pression dans le dispositif. De préférence, c'est celui du raffinat et/ou de l'extrait, les autres fluides étant alors sous contrôle de débit.

On peut avantageusement utiliser en tant qu'éluant un liquide, mais on peut opérer aussi avec un fluide supercritique ou avec un fluide subcritique.

- 20 Le domaine de pressions dans lequel on réalise des séparations de produits peut se situer entre 0,1 et 50 MPa et de préférence entre 0,5 et 30 MPa. La température dans les colonnes est en général comprise entre 0°C et 100°C. On a observé que le procédé selon l'invention donnait d'excellents résultats lorsque le nombre de colonnes ou tronçons de colonnes était inférieur à 8. Pour des valeurs supérieures à 8, il est très avantageux d'optimiser le procédé en étudiant l'influence du nombre et de la longueur des colonnes dans chaque zone combinée à l'instant du décalage au cours de la période du cycle.

- 25 Selon un autre mode de réalisation, il est possible que le nombre de colonnes ou tronçons de colonne soit temporairement nul dans une ou plusieurs zones du système. On peut alors travailler avec au moins deux colonnes ou tronçons de colonne et avantageusement avec trois.

L'invention concerne aussi le dispositif notamment pour la mise en oeuvre du procédé.

Plus précisément, il comprend une pluralité de colonnes chromatographiques ou tronçon de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, ladite boucle comportant une pluralité de lignes d'injection de fluide dans chaque colonne  
5 ou tronçon de colonne reliées à au moins une pompe d'injection et une pluralité de lignes de soutirage d'un fluide de chaque colonne ou tronçon de colonne reliées à au moins un moyen de soutirage, au moins une vanne sur chaque ligne, ladite boucle définissant au moins trois zones chromatographiques, chacune d'elle étant déterminée par un point d'injection de fluide et un point de soutirage d'un fluide, le dispositif étant caractérisé en  
10 ce qu'il comporte des moyens de commande de variation dans le temps de la longueur des zones raccordées à ladite vanne et adaptés à décaler d'une colonne ou tronçon de colonne les positions des points d'injection et de soutirage de manière intermittente.

Lorsque la boucle est fermée, elle peut comprendre au moins une pompe de recirculation  
15 d'un fluide ou au moins un compresseur d'un solvant supercritique, d'un fluide subcritique ou d'un gaz comprimé. Lorsque la boucle est ouverte, la pompe d'injection d'éluant est connectée à la sortie de la zone IV et à l'entrée de la zone I suivante de façon à délivrer avec un apport d'éluant le débit requis à l'entrée de ladite zone I.

20 Les vannes mises en œuvre sont avantageusement des vannes tout ou rien.

Le moyen de soutirage au niveau des lignes d'extrait et de raffinat peut être une pompe. Il peut être aussi une vanne analogique asservie à un débitmètre ou à un moyen de mesure de la pression dans le dispositif, la pression dans le système permettant en effet  
25 d'avoir la force motrice pour l'écoulement.

Le procédé selon l'invention (VARICOL) est mieux expliqué dans les exemples ci-dessous, mais ses différences par rapport au procédé du Lit Mobile Simulé apparaissent immédiatement :

30

1. les longueurs de zone ne sont pas constantes au cours du temps
2. le nombre des colonnes par zone n'est pas constant pendant le temps
3. les lignes entrée/sortie ne sont pas toutes déplacées simultanément

Bien que l'oscillation introduise une perturbation dans le système, il apparaît de façon surprenante que les performances du procédé VARICOL sont souvent meilleures que celles du système Lit Mobile Simulé (voir exemples).

- 5 Pendant une période, le nombre de colonnes dans chaque zone a été varié, et à des fins pédagogiques, il peut être utile de définir un nombre moyen de colonnes par zone :
- $\langle Nb1 \rangle$  = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 1 pendant une période
- $\langle Nb2 \rangle$  = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 2 pendant une période
- $\langle Nb3 \rangle$  = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 3 pendant une période
- 10  $\langle Nb4 \rangle$  = nombre moyen de colonnes contenu dans la zone 4 pendant une période.

De même qu'un système de Lit Mobile Simulé peut être présenté par :

LMS  $Nb1/Nb2/Nb3/Nb4$

nous pouvons représenter un procédé périodique VARICOL par :

15 VARICOL  $\langle Nb1 \rangle / \langle Nb2 \rangle / \langle Nb3 \rangle / \langle Nb4 \rangle$

Cependant, alors que le nombre de colonnes par zone a une réelle signification pour les systèmes LMS, les nombres moyens qui peuvent être non entiers et qui n'ont pas de signification technique sont simplement utilisés par commodité pour le procédé

20 VARICOL.

Pour un nombre total de colonne donné, il existe une infinité de configurations possibles avec le procédé VARICOL en fonction du déphasage des commutations réalisées.

Selon un mode particulier de configuration, il est proposé le cas où le nombre moyen de

25 colonne dans une zone peut être inférieur à 1. Ce cas est obtenu si le nombre de colonnes dans la zone est temporairement nul au cours de la période, du fait du décalage asynchrone des points d'injection et de soutirage.

Considérons par exemple un système composé de 4 colonnes chromatographiques.

30 La seule configuration possible en lit mobile simulé est la configuration ayant une colonne dans chacune des 4 zones du système.

Avec le procédé VARICOL 4 colonnes, le nombre de configurations possibles est infini. Il est en effet possible de répartir les 4 colonnes entre les zones grâce au décalage

35 asynchrone des lignes entrée-sortie.

On peut obtenir une répartition du type  $\langle 0,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 0,5 \rangle$  en suivant par exemple les temps de commutation décrit dans le tableau 4.

	entrée/sortie	Nb de colonnes dans chaque zone	
5	<i>Au temps 0:</i>	<i>El(1)/Ext(2)/Feed(3)/Raff(1)</i>	<i>1/1/2/0</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T/2</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(2)/Feed(4)/Raff(1)</i>	<i>0/2/1/1</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(3)/Feed(4)/Raff(2)</i>	<i>1/1/2/0</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T + \Delta T/2</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(3)/Feed(1)/Raff(2)</i>	<i>0/2/1/1</i>
	<i>Au temps <math>2 \Delta T</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(4)/Feed(1)/Raff(3)</i>	<i>1/1/2/0</i>
10	Tableau 4		

On peut également obtenir une configuration du type  $\langle 0,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 0 \rangle \langle 1,5 \rangle$  en suivant par exemple les temps de commutation décrit dans le tableau 5.

15	entrée/sortie		Nb de colonnes dans chaque zone
	<i>Au temps 0:</i>	<i>El(1)/Ext(1)/Feed(3)/Raff(3)</i>	<i>0/2/0/2</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T/2</math>:</i>	<i>El(1)/Ext(2)/Feed(3)/Raff(4)</i>	<i>1/1/1/1</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(2)/Feed(4)/Raff(4)</i>	<i>0/2/0/2</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T + \Delta T/2</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(3)/Feed(4)/Raff(1)</i>	<i>1/1/1/1</i>
20	<i>Au temps 2 <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(3)/Feed(1)/Raff(1)</i>	<i>0/2/0/2</i>
Tableau 5			

Dans ce cas, on peut noter que la charge est temporairement injectée au point de collecte du raffinat. Les lignes de charge et de raffinat se retrouvent donc connectées simultanément entre deux colonnes données du système, il y a donc un risque de polluer directement le raffinat prélevé par la charge qui est injectée.

Dans le cas du tableau 4, le point d'injection de l'éluant est temporairement situé au point de prélèvement du raffinat et de l'extrait. Il y a donc un risque de passage de l'éluant injecté vers les points de soutirage.

30

Ceci peut cependant être résolu par un ajustement judicieux des points d'injection et de soutirage entre les colonnes du système. A l'entrée de chacune des colonnes, les points de soutirage d'extrait et de raffinat précèdent les points d'injection de charge et d'éluant,

ce qui évite ainsi la pollution des soutirages par les lignes d'injection dans le cas où ces lignes seraient temporairement positionnées au même point du circuit de recyclage.

### EXEMPLES

5

#### Exemple 1:

Ce procédé VARICOL a été utilisé dans le but de réaliser la séparation de stéroisomères du phytol (3,7,1,15-tetraméthyl-2-hexadécen-1-ol,  $C_{20}H_{40}O$ ). Le phytol synthétique est un mélange de cis et trans isomères, ce dernier étant utilisé en parfumerie.

10

La séparation entre les isomères du phytol est réalisée sur silice (Lichroprep Si 60, 25-40 micromètres de Merck KGaA, Darmstadt) avec un éluant composé d'heptane — acétate d'éthyle (75/25 v/v) à 27°C. Dans un but de simplification, une solution contenant 50 % de cis et 50 % de trans isomère est préparée. D'après des mesures réalisées à l'échelle du laboratoire, les isothermes d'adsorption ont été déterminées et ajustées convenablement sur un modèle d'équation du type Langmuir modifié:

15

$$n_i = \lambda_i c_i + \frac{\bar{K}_i c_i}{1 + \sum_j \tilde{K}_j c_j}$$

20

$n$  étant la concentration de l'espace  $i$  adsorbée sur le solide

$\lambda_1, \lambda_2, K_1, K_2, \tilde{K}_1, \tilde{K}_2$  sont des paramètres ajustables

$C_i$  et  $C_j$  étant les concentrations des espèces  $i$  et  $j$  dans la phase mobile.

Avec :

25

$$\lambda_1 = 1.7 \quad \lambda_2 = 1.7$$

$$K_1 = 0,20633 \quad \tilde{K}_2 = 0.9862$$

$$\tilde{K}_1 = 0,00645 \quad \tilde{K}_2 = 0.0308$$

30

La connaissance des isothermes d'adsorption n'est pas absolument nécessaire pour opérer le procédé VARICOL mais aide à trouver les paramètres opératoires adaptés pour obtenir les puretés adéquates. Les techniques utilisées font appel aux méthodes de simulation numérique décrites par exemple dans "Fundamentals of preparative and non linear chromatography, G. Guiochon, S. Golsbran Shirazi and A.M. Katti, Academie Press, 1994".

Les décalages du point d'injection ou de soutirage de fluide sont réalisés au temps  $t$  qui est une fraction de la période  $\Delta T$ .

### 1. Systèmes VARICOL à 5 colonnes :

5

L'expérience a démontré que pour une concentration de charge de 6,4 g/l, un jeu adéquat de débits sur un système comportant 5 colonnes de 2,6 cm de diamètre et 16 cm de longueur correspond à :

10

$$\begin{aligned} Q_{\text{Eluent}} &= 24,98 \text{ ml/min} & Q_{\text{charge}} &= 22,08 \text{ ml/min} \\ Q_{\text{Extrait}} &= 25,42 \text{ ml/min} & Q_{\text{zone I}} &= 106,84 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Pour ce jeu de débits, la période de déplacement optimale des positions des entrées/sorties est :  $\Delta T = 1,6$  min pour le système Lit Mobile Simulé (LMS).

15

Les concentrations et puretés de l'extrait et du raffinat obtenues par les différents procédés sont données dans le tableau 4. Une pureté globale est définie par la valeur moyenne des puretés de l'extrait et du raffinat.

20

	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale
		cis (g/L)	trans (g/L)	pureté %	cis (g/L)	trans (g/L)	pureté %	
VARICOL	1,25 1,25 1,25 1,25	0,170	2,690	94,1	3,060	0,120	96,2	95,2
	à $t=0$ 2111							
	à $t=\Delta T/4$ 1112							
	à $t=\Delta T/2$ 1121							
	à $t=3\Delta T/4$ 1211							
LMS	1112	0,180	2,560	93,4	3,050	0,260	92,1	92,8
LMS	1121	0,280	2,670	90,5	2,940	0,120	96,1	93,3
LMS	1211	0,180	2,500	93,3	3,050	0,260	92,1	92,7
LMS	2111	0,280	2,640	90,4	2,940	0,170	94,5	92,5
VARICOL	1,2 1,2 1,4 1,2	0,185	2,694	93,6	3,050	0,108	96,6	95,1
	à $t=0$ 1112							
	à $t=\Delta T/5$ 1121							
	à $t=3\Delta T/5$ 1211							
	à $t=4\Delta T/5$ 2111							

Table 6

Toutes les configurations possibles de Lit Mobile Simulé (pour un système 5 colonnes) figurent dans le tableau 6. La meilleure pureté moyenne (93.3 %) est obtenue par la configuration 1/1/2/1.

- 5 Le procédé VARICOL 4 zones de 1,25 colonne en moyenne permet d'obtenir une pureté moyenne de 95,2 %, laquelle est donc d'environ 2 % supérieure au meilleur résultat obtenue avec le procédé LMS. Soulignons que cette aptitude du procédé VARICOL à obtenir des puretés supérieures avec des colonnes et débits similaires à ceux du LMS est extrêmement intéressante.
- 10 La seconde mise en œuvre du procédé VARICOL permet d'illustrer un fonctionnement pour lequel le déphasage de temps de ligne à ligne n'est pas identique et qui montre aussi de bons résultats.

## 2. Systèmes à 8 colonnes

15

Afin de garder la longueur de la colonne et la quantité de phase stationnaire constantes dans le système, la longueur des colonnes a été réduite à 10 cm chacune. Les mêmes débits que ceux dans le système à 5 colonnes ont été utilisés en ajustant le temps de période à  $\Delta T = 1$  min.

20

Les concentrations et puretés obtenues dans le flux de l'extrait et du raffinat pour les différents procédés sont présentés dans le tableau 7. Une pureté globale est définie comme la valeur moyenne des puretés de l'extrait et du raffinat.

	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale
		cis (g/L)	trans (g/L)	pureté %	cis (g/L)	trans (g/L)	pureté %	
VARICOL 1	1.5 2.5 1.5 2.5 à t=0 1 3 1 3 à t= $\Delta T/2$ 2 2 2 2	0,080	2,680	97,1	3,170	0,130	96,1	96,6
VARICOL 2	2.5 2.5 1.5 1.5 à t=0 2 3 1 2 à t= $\Delta T/2$ 3 2 2 1	0,130	2,720	95,4	3,110	0,090	97,2	96,3
VARICOL 3	1.5 1.5 2.5 2.5 à t=0 1 2 2 3 à t= $\Delta T/2$ 2 1 3 2	0,180	2,770	93,9	3,060	0,030	99,0	96,5
LMS	2 2 2 2	0,110	2,720	96,100	3,140	0,070	97,8	97,0

25

Table 7

Dans ce cas, les puretés du LMS sont déjà élevées (environ 97 %), et il n'a pas été possible d'améliorer ces résultats avec le procédé VARICOL. Le moyen d'obtenir des puretés supérieures serait d'augmenter les longueurs de colonne et/ou d'augmenter le

30



nombre de colonnes dans le cadre du procédé selon l'invention et/ou de changer les débits utilisés.

**Exemple 2:**

5

La séparation entre fructose et glucose a été effectuée sur Dowex 99 monosphère (350 micromètres) sous forme de calcium utilisant de l'eau (65 °C) comme éluant. Dans ces conditions, les isothermes d'adsorption sont presque linéaires et les facteurs de rétention des deux sucres sont donnés par :

10

$$\bar{K}_{Gluc.} = 0.25 \quad \bar{K}_{Fruct} = 0.45.$$

**1. Systèmes à 5 colonnes :**

15

L'expérience a montré que pour une concentration de charge de 50 g/l de chaque espèce, un jeu adéquat de débits pour un système constitué de colonnes de 2,6 cm de diamètre et de 160 cm de longueur est :

20

$$\begin{aligned} Q_{Eluent} &= 18,13 \text{ ml/min} & Q_{charge} &= 13,76 \text{ ml/min} \\ Q_{Extrait} &= 16,57 \text{ ml/min} & Q_{zone I} &= 90,36 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Pour ce jeu de débits, la période de déplacement optimale des position des entrées/sorties est :  $\Delta T = 6,4$  min pour le système Lit Mobile Simulé (LMS).

	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale
		Glucose (g/l)	Fructose (g/l)	pureté %	Glucose (g/l)	Fructose (g/l)	pureté %	
VARICOL	1,25 1,25 1,25 1,25	2,710	39,380	93,6	41,890	2,450	94,5	94,1
	à t=0 1112							
	à t=ΔT/4 1121							
	à t=ΔT/2 1211							
	à t=3ΔT/4 2111							
LMS	1112	2,860	37,010	92,8	41,820	4,870	89,6	92,2
LMS	1121	4,500	39,190	89,7	40,040	2,500	94,1	91,9
LMS	1211	2,540	37,010	89,7	42,130	4,870	89,6	89,7
LMS	2111	4,500	38,660	89,7	40,040	3,090	92,8	91,3

25

**Table 8**

L'amélioration obtenue grâce au procédé VARICOL 4 zones de 1,25 colonne en moyenne (tableau 8) est ici aussi très significative. La pureté globale est presque de 3 % supérieure à celle obtenue dans le cas d'un LMS classique.

## 5 2. Systèmes à 6, 7 et 8 colonnes

D'autres expériences ont été effectuées et sont présentées dans les tableaux 9, 10 et 11.

La longueur totale de colonne ainsi que les débits ont été maintenus constants dans les deux types d'essais d'un même système. Pour chaque cas, le temps de période et la longueur des colonnes ont été ajustés.

Système à 6 colonnes :  $L = 1,33\text{m}$ ,  $\Delta T = 5,32\text{ min}$

Type	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale %
		Glucose (g/l)	Fructose (g/l)	pureté %	Glucose (g/l)	Fructose (g/l)	pureté %	
VARICOL	1,5 1,5 1,5 1,5 à $t=0$ 1 2 1 2 à $t=\Delta T/2$ 2 1 2 1	2,11	39,94	95,0	42,50	1,88	95,8	95,4
LMS	1 1 2 2	3,29	38,73	92,2	41,35	3,00	93,2	92,7
LMS	1 2 1 2	1,02	36,37	97,3	43,79	5,56	88,7	93,0
LMS	2 1 1 2	3,29	38,19	92,1	41,35	3,59	92,0	92,0
LMS	1 2 2 1	2,97	38,73	92,9	41,67	3,00	93,3	93,1
LMS	2 1 2 1	5,05	40,78	89,0	39,44	0,78	98,1	93,5
LMS	2 2 1 1	2,97	38,19	92,8	41,67	3,59	92,1	92,4

Table 9

15

Système à 7 colonnes :  $L = 1,14\text{ m}$ ,  $\Delta T = 4,56\text{ min}$

Type	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale %
		Glucose (g/L)	Fructose (g/L)	pureté %	Glucose (g/L)	Fructose (g/L)	pureté %	
VARICOL	1,75 1,75 1,75 1,75 à $t=0$ 1 2 2 2 à $t=\Delta T/4$ 2 1 2 2 à $t=\Delta T/2$ 2 2 1 2 à $t=3\Delta T/4$ 2 2 2 1	1,81	40,24	95,7	42,83	1,54	96,5	96,1
LMS	1 2 2 2	1,3	38,30	96,7	43,49	3,47	92,6	94,7
LMS	2 1 2 2	3,68	40,52	91,7	40,93	1,07	97,5	94,6
LMS	2 2 1 2	1,3	37,76	96,7	43,49	4,07	91,4	94,1
LMS	2 2 2 1	3,36	40,52	92,3	41,25	1,07	97,5	94,9

Table 10

Système à 8 colonnes: L = 1 m,  $\Delta T = 4$  min

Type	Configuration	Extrait			Raffinat			pureté globale %
		Glucose (g/L)	Fructose (g/L)	pureté %	Glucose (g/L)	Fructose (g/L)	pureté %	
LMS	2 2 2 2	1,62	40,20	96,1	43,15	1,41	96,8	96,5
VARICOL	1,75 1,75 2,25 2,25 à t=0 2 1 3 2 à t= $\Delta T/4$ 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 1 2 2 3	1,79	40,27	95,7	42,93	1,44	96,8	96,2
VARICOL	1,75 2,25 1,75 2,25 à t=0 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 1 3 1 3	1,26	39,73	96,9	43,49	1,99	95,6	96,3
VARICOL	1,75 2,25 2,25 1,75 à t=0 1 3 2 2 à t= $\Delta T/4$ 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 2 2 3 1	1,67	40,33	96,0	42,69	1,42	96,8	96,4
VARICOL	2,25 1,75 2,25 1,75 à t=0 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 3 1 3 1	2,17	40,72	94,9	42,46	1,00	97,7	96,3
VARICOL	2,25 1,75 1,75 2,25 à t=0 2 2 1 3 à t= $\Delta T/4$ 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 3 1 2 2	1,74	40,09	95,8	42,94	1,55	96,5	96,2
VARICOL	2,25 2,25 1,75 1,75 à t=0 3 2 2 1 à t= $\Delta T/4$ 2 2 2 2 à t=3 $\Delta T/4$ 2 3 1 2	1,7	40,24	95,9	42,91	1,52	96,6	96,3

Table 11

L'analyse des résultats présentés dans les tableaux 8, 9, 10 et 11 conduit aux conclusions suivantes :

- un système VARICOL 5 colonnes est plus efficace que tous les LMS 5 colonnes possibles.
- 5 • un système VARICOL 6 colonnes est plus efficace que tous les LMS 6 colonnes possibles.
- un système VARICOL 7 colonnes est plus efficace que tous les LMS 7 colonnes possibles.
- 10 • un système VARICOL 5 colonnes permet d'atteindre des puretés équivalentes à ce qui est obtenu avec un LMS à 6 colonnes. Le procédé VARICOL permet donc une réduction significative des coûts.
- le procédé VARICOL est plus avantageux pour un système dont le nombre de colonnes est inférieur à 8.
- 15 Le fait de pouvoir avoir un nombre de colonne temporairement nul dans les zones peut permettre d'utiliser des configurations VARICOL à quatre zones en utilisant un nombre

de colonne total inférieur au nombre de zones. Une configuration VARICOL à 3 colonnes est illustrée dans cet exemple.

**Exemple 3:**

5

Le procédé VARICOL a été utilisé dans le but de réaliser la séparation du mélange racémique de 1.2.3.4-tetrahydro-1naphthol. La séparation est réalisée sur une phase stationnaire chirale (Chiralpak AD 20 $\mu$ m, Daicel, Japon) avec un éluant composé d'héptane-isopropanol-acide trifluoroacétique (95/5/0.2 v/v/v) à 27°C.

10

**Système VARICOL 3 colonnes:**

Le lit mobile simulé à quatre zones ne peut pas être réalisé avec 3 colonnes. Cependant, le procédé VARICOL quatre zones est réalisable en utilisant un nombre de colonne temporairement nul dans certaines zones du système.

15

Les débits opératoires ont été optimisés pour une concentration de charge de 20g/l sur un système VARICOL composé de 3 colonnes de 1cm de diamètre et de 20cm de longueur.

20 Une configuration VARICOL du type <0,5><1><1><0,5> est utilisée pour étudier la potentialité de ce type de procédé. Un exemple de commutation des vannes permettant d'obtenir cette configuration est présenté dans le tableau 12.

	entrée/sortie	Nb de colonnes dans chaque zone
25	<i>Au temps 0:</i>	<i>El(1)/Ext(2)/Feed(3)/Raff(1)</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T/2</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(2)/Feed(3)/Raff(1)</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(3)/Feed(1)/Raff(2)</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T + \Delta T/2</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(3)/Feed(1)/Raff(2)</i>
	<i>Au temps <math>2 \Delta T</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(1)/Feed(2)/Raff(3)</i>

30

**Tableau 12**

Les débits opératoires sont optimisés (maximisation de la productivité du système) afin d'obtenir une pureté extrait et raffinat de 95%.

Avec une période  $\Delta T$  de 1,66min, les débits opératoires suivants permettent d'atteindre les puretés requises:

$$Q_{\text{Eluent}} = 9,21 \text{ ml/min} \quad Q_{\text{charge}} = 1,54 \text{ ml/min}$$

$$Q_{\text{Extrait}} = 7,32 \text{ ml/min} \quad Q_{\text{zone I}} = 29,04 \text{ ml/min}$$

5

On montre ainsi qu'un système VARICOL à quatre zones permet de purifier un mélange avec 3 colonnes en utilisant un nombre de colonne temporairement nul en zone 1 et 4.

#### Système VARICOL 4 colonnes:

10

On compare les performances d'un lit mobile simulé (SMB) quatre colonnes (1/1/1) avec différentes configurations de VARICOL quatre colonnes.

Pour ces deux procédés, quatre colonnes chromatographiques de 1cm de diamètre et 10cm de longueur sont utilisées.

15

Un exemple de commutation des vannes permettant d'obtenir un VARICOL  $\langle 0,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 0,5 \rangle$  est présenté dans le tableau 13.

	entrée/sortie	Nb de colonnes dans chaque zone	
20	<i>Au temps 0:</i>	<i>El(1)/Ext(1)/Feed(3)/Raff(4)</i>	<i>2/0/1/1</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T/2</math>:</i>	<i>El(1)/Ext(2)/Feed(3)/Raff(1)</i>	<i>1/1/2/0</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(2)/Feed(4)/Raff(1)</i>	<i>0/2/1/1</i>
	<i>Au temps <math>\Delta T + \Delta T/2</math>:</i>	<i>El(2)/Ext(3)/Feed(4)/Raff(2)</i>	<i>1/1/2/0</i>
	<i>Au temps 2 <math>\Delta T</math>:</i>	<i>El(3)/Ext(3)/Feed(1)/Raff(2))</i>	<i>0/2/1/1</i>

25

**Tableau 13**

Le tableau 14 compare les débits opératoires du système SMB et VARICOL optimisés pour atteindre une pureté de 95 % à l'extrait et au raffinat. Pour les deux systèmes, la période est égale à 0,83min.

30

	$Q_{\text{zone I}}$ (ml/min)	$Q_{\text{Eluent}}$ (ml/min)	$Q_{\text{Extrait}}$ (ml/min)	$Q_{\text{Charge}}$ (ml/min)
SMB 1/1/1/1	27,10	5,79	4,76	1,13
VARICOL $\langle 0,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 1,5 \rangle \langle 0,5 \rangle$	29,96	10,74	8,73	1,84

**Tableau 14**

Dans ce tableau, on peut comparer la productivité des différentes configurations étudiées en comparant le débit du mélange injecté  $Q_{\text{Charge}}$  dans le système.

- 5 On peut noter que les différentes configurations VARICOL expérimentées permettent d'augmenter significativement la productivité du système (+63%) par rapport à un procédé SMB à 4 colonnes.

### Revendications

- 1- Procédé de séparation d'au moins un composant d'un mélange le contenant, dans un dispositif présentant un ensemble de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, la boucle comportant au moins un point d'une injection de charge, un point d'un soutirage de raffinat, un point d'une injection d'un éluant et un point d'un soutirage d'extrait, dans lequel on détermine entre un point d'injection et un point de soutirage ou vice-versa une zone chromatographique, le procédé étant caractérisé en ce que au bout d'une période de temps donné, l'ensemble des points d'injection et de soutirage se trouvent décalés d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne, avantageusement d'une colonne ou tronçon de colonne, dans une direction donnée définie par rapport à celle de l'écoulement d'un fluide principal circulant à travers la boucle et en ce que, au cours de ladite période, on effectue le décalage des différents points d'injection et de soutirage à des temps différents de manière que la longueur des zones définies par lesdits différents points soit variable.
- 2- Procédé selon la revendication 1, dans lequel on réalise au moins une fois la succession d'étapes suivantes :
  - on décale à l'instant t1 au cours de ladite période, dans une direction donnée, la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une zone, d'une colonne ou tronçon de colonne, puis on décale à un instant t2 au cours de ladite période, dans la même direction la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une autre zone, d'une colonne ou tronçon de colonne, et on répète l'opération si nécessaire de manière à ce que, après ladite période de temps, on retrouve la même configuration de colonnes ou tronçons de colonne que la configuration initiale avec un décalage de toutes les positions des points d'injection et des points de soutirage d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne.
- 3- Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel on réalise au moins une fois la succession d'étapes suivantes :
  - on décale à l'instant t1 au cours de ladite période, dans une direction donnée, la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une zone, d'une colonne ou tronçon de colonne de façon à augmenter la longueur de ladite zone et à diminuer la longueur de la zone adjacente à ladite zone, puis on décale à un instant

t2 au cours de ladite période, dans la même direction la position du point d'injection ou de soutirage relatif à au moins une autre zone, d'une colonne ou tronçon de colonne de façon à augmenter la longueur de ladite autre zone et à diminuer la longueur de la zone adjacente à ladite autre zone, et on répète l'opération si nécessaire de manière à ce que, après ladite période de temps, on retrouve la même configuration de colonnes ou tronçons de colonne que la configuration initiale avec un décalage de toutes les positions des points d'injection et des points de soutirage d'un même nombre de colonnes ou tronçons de colonne .

- 4- Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel on décale à l'instant t1 d'une colonne ou tronçon de colonne la position du point de soutirage de l'extrait et la position du point de soutirage du raffinat puis on décale à l'instant t2 d'une colonne ou tronçon de colonne au cours de ladite période la position du point d'injection de la charge et la position du point d'injection de l'éluant.
- 5- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel au cours de la période, on effectue tous les décalages des positions d'injection ou de soutirage avec un déphasage de temps sensiblement constant et avantageusement avec un déphasage au moins égal à un quart de période.
- 6- Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel on effectue, au cours de la période, les décalages des positions des points d'injection ou de soutirage avec un déphasage de temps non constant.
- 7- Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 dans lequel le débit de fluide circulant dans une zone donnée est maintenu sensiblement constant.
- 8- Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 dans lequel on effectue lesdits décalages dans la même direction que celle de l'écoulement dans la boucle.
- 9- Procédé selon l'une des revendications 1 à 8, dans lequel au moins un débit de fluide circulant dans une ligne d'injection ou de soutirage est contrôlé par la pression dans le dispositif, et de préférence le débit de fluide soutiré en tant que raffinat et/ou extrait.
- 10- Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, dans lequel l'éluant est un liquide, un fluide supercritique ou subcritique ou un gaz comprimé.



- 11- Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, dans lequel le nombre de colonnes est inférieur à 8.
- 12- Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, dans lequel la boucle comporte quatre zones chromatographiques.
- 13- Procédé selon l'une des revendications 1 à 12, dans lequel le nombre de colonnes est temporairement nul dans une ou plusieurs zones chromatographiques.
- 14- Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 13, comprenant une pluralité de colonnes chromatographiques ou tronçons de colonnes chromatographiques contenant un adsorbant, montés en série et en boucle, ladite boucle comportant une pluralité de lignes d'injection de fluide dans chaque colonne reliées à au moins une pompe d'injection et une pluralité de lignes de soutirage d'un fluide de chaque colonne reliées à au moins un moyen de soutirage, au moins une vanne sur chaque ligne, ladite boucle définissant au moins trois zones chromatographiques, chacune d'elle étant déterminée par un point d'injection de fluide et un point de soutirage d'un fluide, le dispositif étant caractérisé en ce qu'il comporte des moyens de commande de variation dans le temps de la longueur des zones raccordées à ladite vanne et adaptés à décaler d'au moins une colonne ou tronçon de colonne les positions des points d'injection et de soutirage de manière intermittente.
- 15- Dispositif selon la revendication 14, dans lequel la boucle est fermée et dans lequel ladite boucle comporte au moins une pompe de recirculation d'un fluide ou au moins un compresseur d'un liquide subcritique, d'un fluide supercritique ou d'un gaz comprimé.
- 16- Dispositif selon la revendication 14, dans lequel la boucle est ouverte et dans lequel la pompe d'injection d'éluant est connectée à la sortie de la zone IV et à l'entrée de la zone I suivante de façon à délivrer avec un apport d'éluant le débit requis à l'entrée de ladite zone I.
- 17- Dispositif selon l'une des revendications 14 à 16, dans lequel le moyen de soutirage est une pompe ou une vanne analogique asservie à un débitmètre ou à un moyen de mesure de la pression dans le dispositif.

- 18- Utilisation du dispositif l'une des revendications 14 à 17 ou du procédé selon l'une des revendications 1 à 13 pour la séparation de stéréoisomères.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/FR 99/02653

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01D15/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 721 528 A (INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE) 29 December 1995 (1995-12-29) cited in the application page 7, line 22 - line 36 page 11; table 2 page 15, line 5 - line 10	1-17
A	FR 2 754 730 A (NOVASEP) 24 April 1998 (1998-04-24) cited in the application page 4, line 25 - line 27; figure 1 page 5, line 17 - page 6, line 9	
A	US 4 498 991 A (A R. OROSKAR) 12 February 1985 (1985-02-12) cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2000

Date of mailing of the international search report

23/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

H11genga, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2721528 A	29-12-1995	EP 0688589 A	27-12-1995
		JP 8178908 A	12-07-1996
		US 5578215 A	26-11-1996
FR 2754730 A	24-04-1998	WO 9947228 A	23-09-1999
		FR 2754731 A	24-04-1998
US 4498991 A	12-02-1985	AT 36120 T	15-08-1988
		BG 50037 A	15-04-1992
		BR 8501475 A	22-04-1986
		CA 1256037 A	20-06-1989
		CZ 8504439 A	18-05-1994
		DE 3564079 A	08-09-1988
		EG 17197 A	30-03-1994
		EP 0179970 A	07-05-1986
		ES 540905 A	16-11-1985
		FI 852406 A,B,	19-12-1985
		HU 41993 A	29-06-1987
		IL 74287 A	29-02-1988
		IN 162526 A	04-06-1988
		JP 1661535 C	19-05-1992
		JP 3026081 B	09-04-1991
		JP 61004503 A	10-01-1986
		KR 8902141 B	21-06-1989
		MX 158094 A	06-01-1989
		NO 852436 A,B,	19-12-1985
		PL 254034 A	22-04-1986
		PT 80197 A,B	01-04-1985
		RO 93011 A	30-03-1988
		YU 60385 A	31-10-1990
		ZA 8501578 A	30-10-1985

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/FR 99/02653

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 B01D15/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 B01D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 721 528 A (INSTITUT FRANCAIS DU PETROLE) 29 décembre 1995 (1995-12-29) cité dans la demande page 7, ligne 22 - ligne 36 page 11; tableau 2 page 15, ligne 5 - ligne 10	1-17
A	FR 2 754 730 A (NOVASEP) 24 avril 1998 (1998-04-24) cité dans la demande page 4, ligne 25 - ligne 27; figure 1 page 5, ligne 17 - page 6, ligne 9	
A	US 4 498 991 A (A R. OROSKAR) 12 février 1985 (1985-02-12) cité dans la demande	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 février 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/02/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hilgenga, K

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dém. Internationale No

PCT/FR 99/02653

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2721528 A	29-12-1995	EP 0688589 A	27-12-1995
		JP 8178908 A	12-07-1996
		US 5578215 A	26-11-1996
FR 2754730 A	24-04-1998	WO 9947228 A	23-09-1999
		FR 2754731 A	24-04-1998
US 4498991 A	12-02-1985	AT 36120 T	15-08-1988
		BG 50037 A	15-04-1992
		BR 8501475 A	22-04-1986
		CA 1256037 A	20-06-1989
		CZ 8504439 A	18-05-1994
		DE 3564079 A	08-09-1988
		EG 17197 A	30-03-1994
		EP 0179970 A	07-05-1986
		ES 540905 A	16-11-1985
		FI 852406 A,B,	19-12-1985
		HU 41993 A	29-06-1987
		IL 74287 A	29-02-1988
		IN 162526 A	04-06-1988
		JP 1661535 C	19-05-1992
		JP 3026081 B	09-04-1991
		JP 61004503 A	10-01-1986
		KR 8902141 B	21-06-1989
		MX 158094 A	06-01-1989
		NO 852436 A,B,	19-12-1985
		PL 254034 A	22-04-1986
		PT 80197 A,B	01-04-1985
		RO 93011 A	30-03-1988
		YU 60385 A	31-10-1990
		ZA 8501578 A	30-10-1985